

Die Gesamtaktivität der Serum-Paraoxonase
bei Afghanen

von

Habibullah Ghamin

aus

Kabul/Afghanistan

*Diss. Erlangen
1984*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546217_0052

Aus dem Institut für Rechtsmedizin

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. Dr. H. B. Wuermeling

Die Gesamtaktivität der Serum-Paraoxonase bei Afghanen

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Habibullah Ghamin

aus

Kabul/Afghanistan

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling
Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.1984

Gewidmet meinen Eltern

1. Gedicht des Herrn Schwanke 1812 12

2. Gedicht des Herrn Schwanke 1812 12

3. Gedicht des Herrn Schwanke 1812 12

4. Gedicht des Herrn Schwanke 1812 12

5. Gedicht des Herrn Schwanke 1812 12

6. Gedicht des Herrn Schwanke 1812 12

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Der Einfluß von Inhibitoren auf die E 600-Spaltung	8
3. Problemstellung	10
4. Einordnung des untersuchten afghanischen Kollektivs in die Rassensystematik der Menschheit	11
a) Kurzer Überblick über Rasse und Art	11
b) Rassenkreise	12
c) Die ethnischen Gruppen in Afghanistan	14
5. Eigene Untersuchungen	18
a) Das untersuchte Kollektiv	18
b) Gewinnung und Aufbewahrung des Serums	18
c) Methodik	18
d) Messung der Paraoxonaseaktivität ohne Zusatz von Na-EDTA	18
e) Berechnung	20
f) Ergebnisse	21
6. Auswertung der Ergebnisse	25
a) Darstellung der Gesamtaktivität der menschlichen Serumpaaronase	25
b) Verteilung der Gesamtaktivität der Serumpaaronase nach Geschlecht	25
c) Überprüfung der Korrelation zwischen der Gesamtaktivität der Serumpaaronase und dem Alter des Gesamtkollektivs	26

d) Überprüfung der Korrelation zwischen der Gesamtaktivität der Serumparaoxonase und dem Alter der männlichen bzw. der weiblichen Probanden	26
7. Ergebnisdiskussion	34
8. Zusammenfassung	36

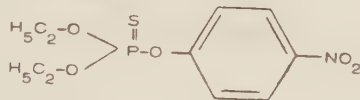
Literaturverzeichnis

1. Einleitung

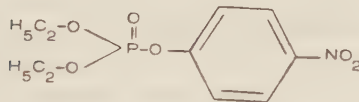
Die Alkylphosphate sind organische Phosphorsäureester. Ein Abkömmling dieser Reihe ist Parathion (E 605, O, O - Diäthyl - O - p - Nitrophenylthiophosphorsäureester). Es ist ein Insektizid, das sowohl durch Inhalation, als auch über den Gastrointestinaltrakt und durch die intakte Haut schnell und leicht resorbiert wird.

Die unsachgemäße Anwendung von Parathion kann beim Menschen schwere Vergiftungserscheinungen verursachen. Parathion ist an sich wenig giftig. Durch die Desulfurierungsreaktion entsteht aber im Organismus aus Parathion das außerordentlich stark wirkende Toxin Paraoxon (E 600) (siehe Abb. 1).

Abb. 1



E 605



E 600

Mazur und Bodansky (1946) und Neal (1967) stellten fest, daß hierauf im Stoffwechsel des menschlichen Körpers eine enzymatische Hydrolyse an der Säure-Anhydrid-Bindung folgt (siehe Abb. 2).

Stoffwechsel von PARATHION im Warmblüter

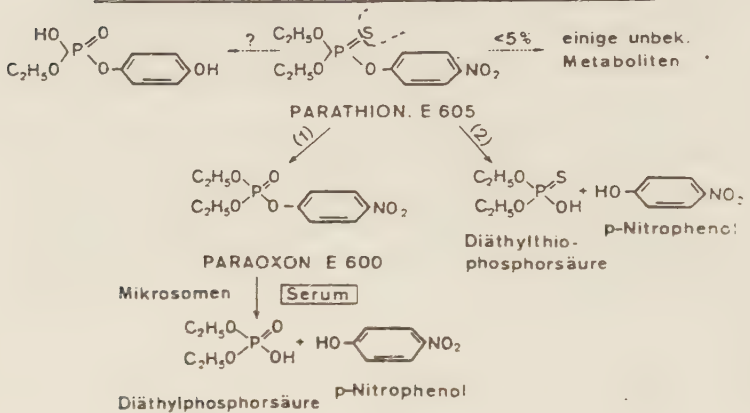


Abb. 2

Paraoxon (E 600) ist ein irreversibler Cholinesterasehemmer. E 600 besetzt die gleichen Rezeptoren der Cholinesterase wie Acetylcholin. Anschließend wird die esterase Seite des Enzyms durch Phosphorylierung blockiert. Durch diese Blockade ist das Ferment nicht mehr in der Lage, Acetylcholin zu spalten. Der Abbau des körpereigenen Acetylcholin wird verhindert. Es kommt hierdurch zu einem Überangebot von Acetylcholin an den cholinergen Synapsen, den motorischen Endplatten und den postganglionären Endplatten. Das wird als sogenannte endogene Acetylcholinvergiftung bezeichnet.

Die bei den Alkylphosphatvergiftungen auftretenden Symptome sind von der Dosis abhängig. Zuerst werden muscarinartige, später nicotinartige Symptome beobachtet (Moeschlin 1972, Wirth, Hecht, Gloxhuber 1971).

Aldrige (1953) untersuchte Serumesterasen bei verschiedenen Tierarten. Dabei fand er zwei Typen von Esterasen, die hinsichtlich ihrer Hemmbarkeit durch E 600 in A-Esterase und B-Esterase von ihm eingeteilt wurden. Die A-Esterasen werden durch E 600 nicht gehemmt, während die B-Esterasen durch E 600 in einer Konzentration von 10^{-7} bis 10^{-8} mol gehemmt werden. Beim Menschen konnte er das Vorkommen von A-Esterasen auch nachweisen. Dieses Enzym "Paraoxonase" war nach seinen Untersuchungen mit der sog. A-Esterase identisch.

Erdös und Boggs (1960) wiesen schließlich im menschlichen Serum die Paraoxonase nach.

Krisch entwickelte 1968 ein photometrisches Verfahren zur Bestimmung der menschlichen Paraoxonaseaktivität. Er fand bei der Untersuchung von 50 Probanden zwei sich überlagernde Gruppen mit niedriger bzw. hoher Aktivität des Enzyms Serum-Paraoxonase.

Dieser Sachverhalt hat möglicherweise eine genetische Grundlage.

Geldmacher -v. Mallinckrodt und Lindorf (1969) sowie Geldmacher -v. Mallinckrodt, Rabast und Lindorf (1969) stellten Unterschiede in der Vergiftbarkeit menschlicher Serumcholinesterase mit E 600 fest. Dies war auf unterschiedliche Paraoxonaseaktivitäten zurückzuführen.

Zech und Zürcher (1974) untersuchten neben der Kinetik der Serumparaoxonase die Aktivitätsverteilung. Sie kamen zu

dem Ergebnis einer zweigipfligen Verteilung der Serumparaoxonaseaktivität.

Geldmacher -v. Mallinckrodt, Hommel und Dumbach (1979) ermittelten demgegenüber an einem Kollektiv von 800 nicht verwandten Westdeutschen eine dreigipflige Verteilung, nämlich drei Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Paraoxonaseaktivität im Verhältnis 57 : 36 : 6. Die statistische Auswertung und Familienuntersuchungen an 100 Familien mit 180 Kindern führten zur Annahme, daß zwei Allele mit intermediärem Erbgang dafür verantwortlich sind.

Das 2-Allele Modell wurde auch von Krisch (1968), sowie von Zech und Zürcher (1974) und Dumbach (1976) angenommen. Playfer und Mitarbeiter (1976) untersuchten die Serumparaoxonase bei verschiedenen Volksgruppen. Sie bestätigten das 2 Allele-Modell und die 2-gipflige Aktivitätsverteilung bei britischen und indischen Kollektiven.

Diese bimodale Verteilung des indischen Kollektivs ist ethnologisch mit der Zuordnung der Indien Rasse zur Europiden Großrasse zu erklären.

Weitere Untersuchungen anderer Volksgruppen wie Malaien, Nigerianer, Chinesen und Kenianer führten zu anderen Verteilungen als bei den Europiden (s. Abb. 3-7).

Bei den afrikanischen Kollektiven aus Kenia und Nigeria waren hohe Aktivitäten weitaus am häufigsten vertreten. Demgegenüber überwogen bei malayischen und chinesischen Kollektiven die Probanden mit mittlerer Aktivität bei nur geringer Zahl der Personen mit niedriger und hoher Aktivität.

Auch Omuro (1980) zeigte durch seine Untersuchungen an

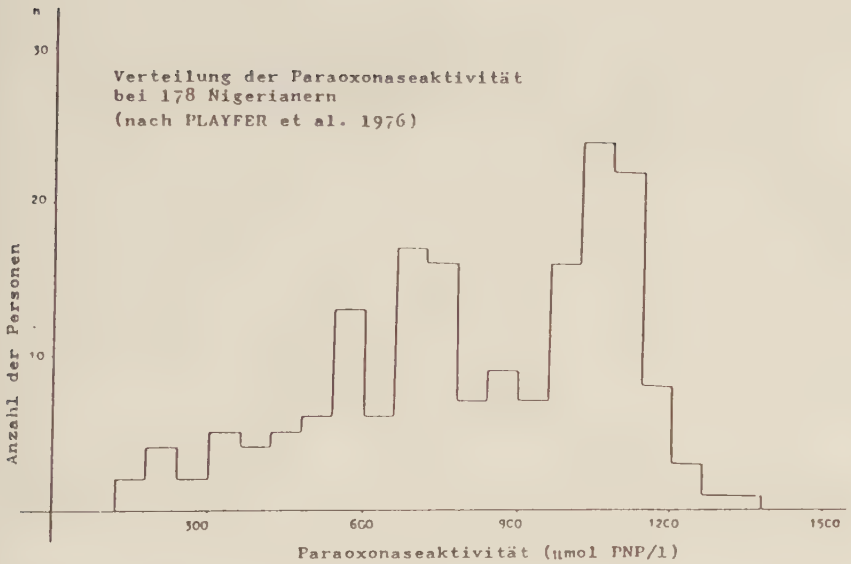


Abb. 3

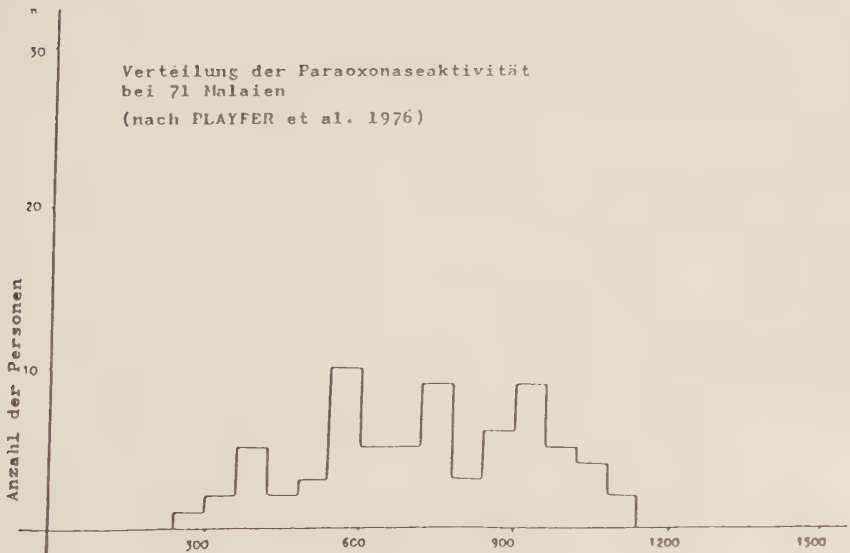


Abb. 4

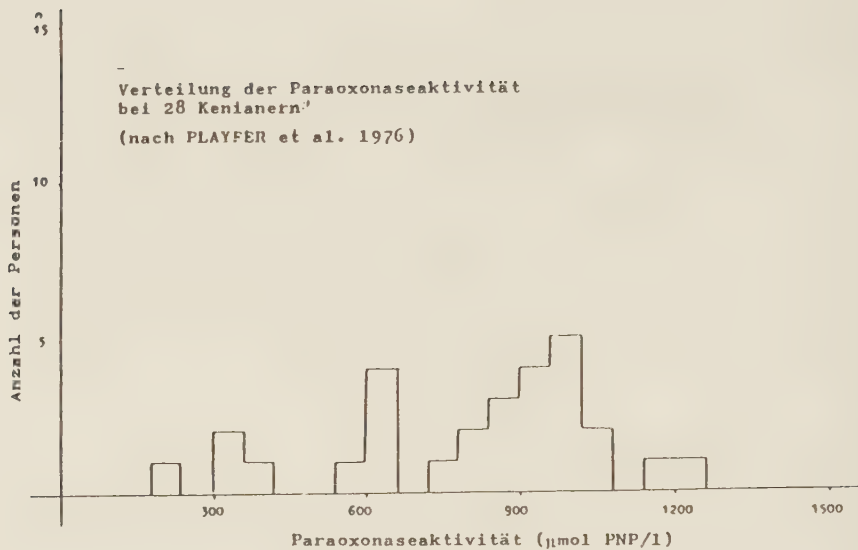


Abb. 5

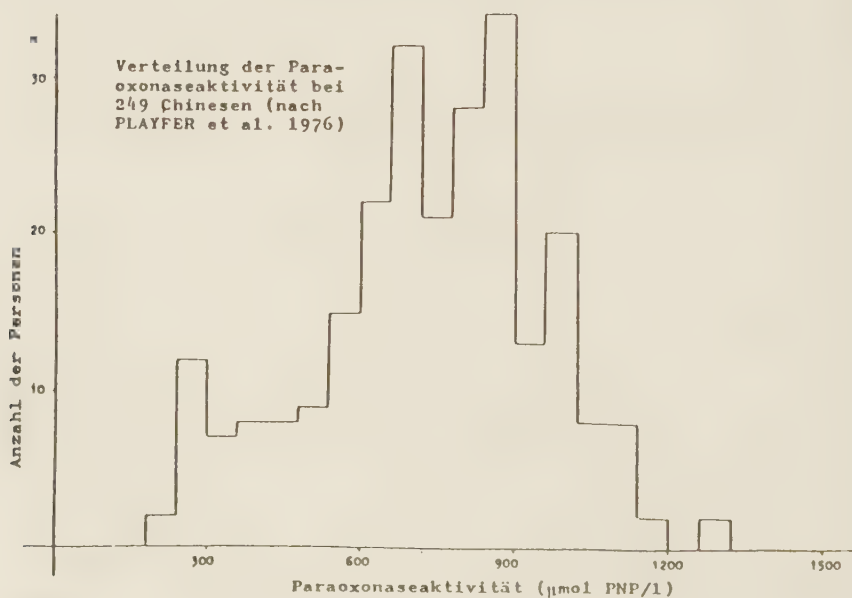


Abb. 6

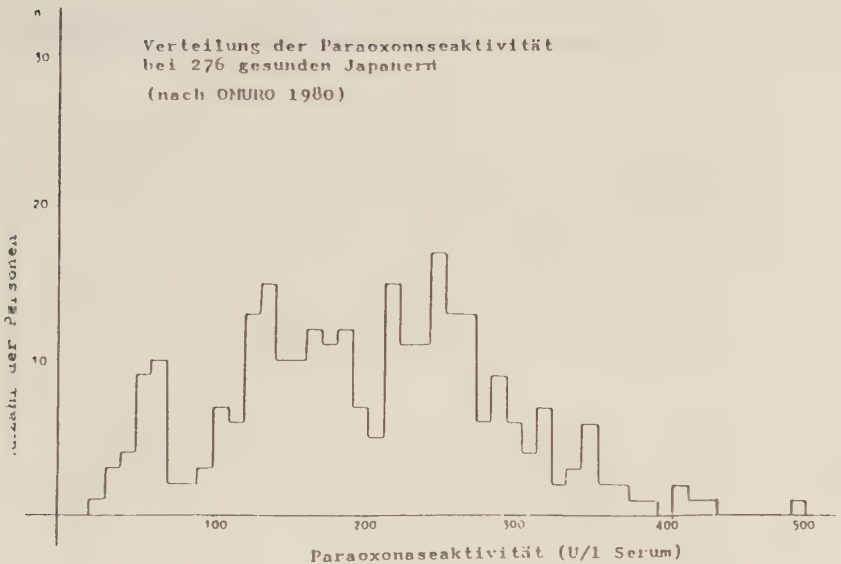


Abb. 7

einem japanischen Kollektiv von 267 Probanden eine Abweichung von der westdeutschen bzw. britischen Verteilung. Er stellte eine starke Paraoxonaseaktivität mittlerer Gruppe fest. Dies führte zur Annahme, daß ein weiteres Allel für die unterschiedliche Verteilung verantwortlich ist (siehe Abb. 7).

Es besteht weitgehende Einigkeit darüber, daß weder Geschlecht, noch Blutgruppensysteme (ABO - und rh/RH), noch Alter der Probanden einen Einfluß auf die Serumparaoxonaseaktivität hat. (Playfer und Mitarbeiter 1976; Geldmacher-v. Mallinckrodt und Mitarbeiter 1979).

2. Der Einfluß von Inhibitoren auf die E 600 - Spaltung

Im menschlichen Serum können 2 Arten von Paraoxonasen vorkommen. Der größere Teil der Paraoxonase ist in seiner Funktion abhängig von der Anwesenheit von Calcium-Ionen. Durch Zusatz von gerinnungshemmenden Stoffen wie Na-EDTA (Natrium - Äthylen - diamin - tetraessigsäure) zu Blut werden Calcium - Ionen durch Komplexbildung mit EDTA gebunden, und die Serumparaoxonase wird dadurch in ihrer Aktivität gehemmt.

Dieser Sachverhalt wurde zuerst durch Erdös und Boggs (1961) beobachtet. Die Hemmung der Paraoxonaseaktivität ist abhängig von der Na-EDTA-Konzentration. Nach Hechtel (1980) ergibt sich bis zu einer Konzentration von 10^{-5} mol Na-EDTA im Messansatz nach Krisch kein wesentlicher Einfluß auf die Paraoxonaseaktivität, sondern erst ab Konzentrationen von 10^{-3} mol Na-EDTA. Nach Krisch (1968) erfolgt ab 10^{-4} mol Na-EDTA ein steiler Aktivitätsabfall. Krisch (1968) wies auf weitere Substanzen hin, die die Serumparaoxonase hemmen. Dazu gehören (siehe Tab. 1):

Tabelle 1: Einfluß einiger Inhibitoren auf die enzymatische Spaltung von E 600 durch Serum (nach KRISCH 1968)

Inhibitor	Endkonzentration (M)	Aktivität in % der Ausgangsaktivität	$\pm$ s
Diisopropylfluorophosphat	10^{-4}	85	6,1
	10^{-5}	92	2,9
Physostigmin	10^{-3}	92	3,7
	10^{-4}	93	3,3
Chinin-HCl	10^{-3}	51	10,9
	10^{-4}	96	3,4
Atoxyl	10^{-3}	95	3,6
	10^{-4}	100	1,0
Natriumfluorid	10^{-3}	102	10,3
	10^{-4}	97	6,7
p-Chloromercuribenzoat	10^{-4}	59	24,9
	10^{-5}	90	3,4
Bathocupreindisulfonsäure	10^{-3}	60	14,9
	10^{-4}	78	9,4
o-Phenanthrolin	10^{-3}	88	4,1
	10^{-4}	94	3,6
8-Hydroxychinolin	10^{-3}	62	9,4
	10^{-4}	68	10,4
EDTA	10^{-3}	45	13,6
	10^{-4}	53	15,6

3. Problemstellung

In einer bereits zitierten Untersuchung von Geldmacher -v. Mallinckrodt, Hommel und Dumbach (1979) an 800 West-deutschen wurde eine 3-gipflige Verteilung der Serumpa-raoxonaseaktivität ermittelt, wobei sich drei Gruppen, eine mit hoher, eine mit mittlerer und eine mit niedriger Aktivität ergaben. Zahlenmäßig am größten war die Gruppe mit mittlerer Aktivität, und die kleinste Gruppe zeigte eine hohe Paraoxonaseaktivität. Diesen Ergebnissen wurde ein 2-Allele-Modell zugrundegelegt, wie auch schon bei Krisch (1968) und Playfer und Mitarbeiter (1976).

Playfer und Mitarbeiter untersuchten die Serumpa-raoxonaseaktivität bei Briten und Indern und wiesen bei beiden Volksgruppen eine bimodale Aktivitätsverteilung nach. Insofern bestätigte sich die Zugehörigkeit der Inder zur Großrasse der Europiden.

Diese Untersuchungen ließen es wichtig erscheinen, die Verteilung der Serumpa-raoxonaseaktivität an weiteren Volksgruppen zu untersuchen.

Meine Aufgabe bei der vorliegenden Arbeit war es, die Gesamtaktivität der Serumpa-raoxonase bei Afghanen als Vertretern der Europiden zu untersuchen. Im Verlauf der Untersuchung wurde die Verteilung der Gesamtaktivität in Abhängigkeit vom Alter der Probanden dargestellt. Außerdem wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen der variablen Gesamtaktivität und der nicht EDTA-hemmbar-aktivität gibt.

Die Messung der Aktivität erfolgte nach der Methode von Krisch (1968). Bei diesem Verfahren wird dem zu untersuchenden Serum Paraoxon (E 600) zugesetzt. Das abgespaltene p-Nitrophenol wird spektrophotometrisch gemessen.

4. Einordnung des untersuchten afghanischen Kollektivs in die Rassensystematik der Menschheit

a) Kurzer Überblick über Rasse und Art

Zum Verständnis der morphologischen Vielfalt der heutigen Menschheit sind zwei Begriffe sehr wichtig: Zum einen der Begriff der Art (Spezies), und zum anderen der Begriff der Rasse (Subspezies). Die Art wird allgemein definiert als die Gesamtheit aller fruchtbar untereinander kreuzbaren Individuen (Glowatzki 1976). Alle Menschen, die heute leben, gehören zur gleichen Art.

Die Rasse ist eine Unterabteilung der Art. Ein Kollektiv von Individuen mit gleichen Merkmalskombinationen wird als Rasse bezeichnet. Diese Definition, die von äußeren Merkmalen ausgeht, wird heute von der populationsgenetischen Rassendefinition weitgehend abgelöst.

Die populationsgenetische Rassendefinition geht nicht von Individuen, sondern von Bevölkerungen aus und stellt die Unterschiede von Merkmals- und Genhäufigkeiten in der Bevölkerung heraus.

So definierte Montague (1947) die Rasse als eine Fortpflanzungsgemeinschaft, die sich in der Häufigkeit bestimmter Gene von den anderen Populationen innerhalb der Spezies unterscheiden. Hierzu werden Rassenmerkmale mit möglichst monofaktoriellem Erbgang herausgezogen, wie beispielsweise: Blutgruppen, Blutfaktoren oder Serumproteine. Diese Faktoren müssen sicher bestimmbar sein, klare geographische Unterschiede innerhalb der Bevölkerung zeigen, sicher erblich bedingt und wenig von Umweltbedingungen einflußbar sein. Die populationsgenetischen Rassendefini-

tionen setzen sich in letzter Zeit mehr und mehr durch, da es sich mit Bevölkerungen leichter arbeiten läßt als mit Ähnlichkeitsgruppen.

Sie sind der Ausgangspunkt vieler Rassenuntersuchungen. Es muß noch erwähnt werden, daß zwischen den einzelnen Rassen mannigfaltige geographische Übergänge und Überlappungen bestehen.

b) Die drei Rassenkreise

Über eine Grobeinteilung in drei sogenannte Rassenkreise herrscht heute in der Forschung weitgehende Einigkeit (Schwidetzky 1962). Man unterscheidet: Europide, Mongolide und Negride.

(1) Europide: Gemeinsame morphologische Merkmale sind: Reliefreiches Gesicht, schlichtes bis lockiges Kopfhaar, eine schmale hohe Nase und die Tendenz zur Aufhellung der Körperpigmentierung. Die Entstehung der derzeit in Europa vorhandenen Rasse läßt sich aufgrund archäologischer Funde bis ins Jungpaläolithikum zurückverfolgen.

Die Rassenforscher unterteilen den europäischen Rassenkreis nach anthropologisch-morphologischen Gesichtspunkten in neun bis elf Rassen (siehe Tab. 2).

(2) Mongolide: Sie haben ein flaches Mittelgesicht mit niedriger Nasenwurzel, vorgeschobene Wangenbeine, flachliegende Lidspalte, ausgeprägte Nasenlidfalte (Mongolenfalte), dickes, schwarzes Haar und einen Gelbton der Haut.

(3) Negride: Sie besitzen als gemeinsames Merkmal eine sehr dunkle Haut, krauses Kopfhaar, eine sehr breite Nase, vorstehende Oberkiefer und wulstige Lippen.

c) Die ethnischen Gruppen in Afghanistan

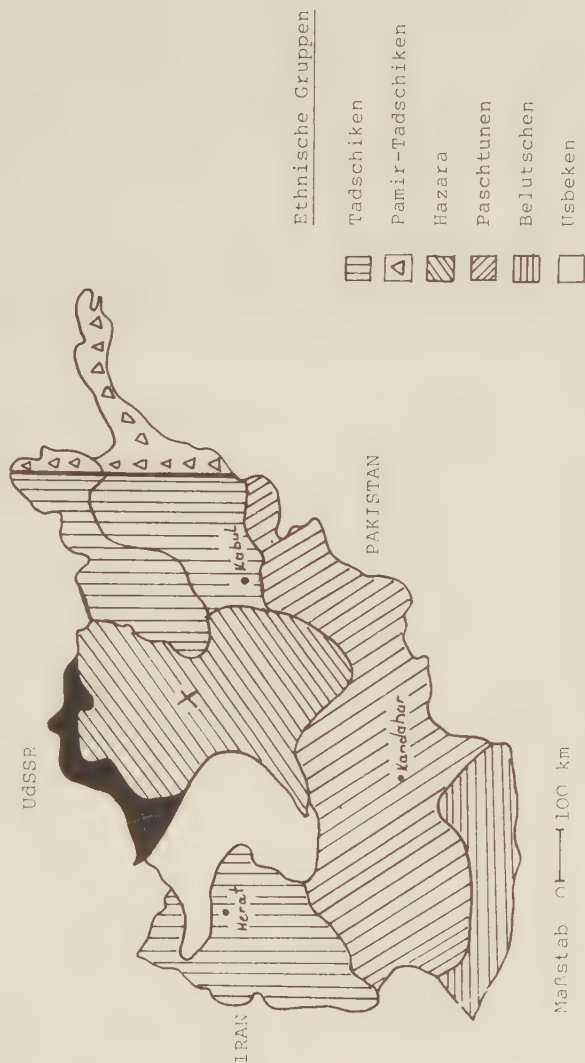
Das Land wird von einer Bevölkerung bewohnt, die sich aufgrund territorialer Wechsel in der Herrschaftsausübung und wiederholter räumlicher Bevölkerungsverschiebungen auf verschiedenartigste Weise gruppiert. Eine 1964 in Moskau erschienene Veröffentlichung über die Geschichte Afghanistans hat in ihrem Index ethnischer Bezeichnungen über 200 Eintragungen.

Einige seien genannt: Afghanen, Afscharen, Aimaq, Farsiwan, Ghilzai, Guzur, Hazara, Paschtunen, Tadschiken, Usbeken... Mit jedem dieser Namen können bestimmte Bewohner Afghanistans als Gruppe gekennzeichnet werden (Willy Kraus, 1972). Diese Gruppierung der afghanischen Bevölkerung ist nach der multivariaten statistischen Methode durchgeführt worden (Bernhard 1971). Diese Methode repräsentiert die jüngste Entwicklungslinie, die für die moderne Rassenforschung bedeutsam ist. Ihr Grundgedanke ist es, beim Vergleich von Bevölkerungen die Unterschiede in einer Vielzahl von Einzelmerkmalen zu einem einzigen Ähnlichkeits- bzw. Abstandsmaß zusammenzufassen.

Die Abb. 8 gibt die geographische Verteilung der einzelnen zahlenmäßig größten Volksgruppen wieder (Willy Krause, 1972). Es gibt natürlich viele andere kleine ethnische Gruppen, die bei dieser Darstellung wegen der Übersichtlichkeit nicht berücksichtigt werden konnten.

Unsere Probanden stammen bis auf 2 (Hazara (x)) aus der Volksgruppe der Tadschiken (110 Personen).

Abbildung 8: Volksgruppen in Afghanistan (nach Willy Krause, 1972)



Tadschiken:

Die auf zwei bis drei Millionen geschätzten Tadschiken bilden die zweitgrößte Bevölkerungsgruppe Afghanistans nach den Paschtunen, die über die Hälfte der Gesamtbevölkerung ausmachen. Mit Ausnahme des Südostens trifft man Tadschiken in ganz Afghanistan an (siehe Abb. 8). Einen hohen tadschikischen Bevölkerungsanteil gibt es in Kabul und den Gebieten nördlich davon über den Hinduksch hinweg bis zur Provinz Herat im Westen des Landes. Ihre Sprache ist persisch; gegenüber dem im Iran gesprochenen persisch weist die Sprache der Tadschiken einige altertümliche Züge und mehr türkische Lehnwörter auf.

Das Wort Tadschik ist in alttürkischen Inschriften des 8. Jahrhunderts belegt. Vom 11. Jahrhundert an kann laut historischer Belege von der Existenz der Tadschiken in Mittelasien gesprochen werden.

Physisch-anthropologisch gehören die Tadschiken zu den kurzköpfigen und breitgesichtigen europiden Bevölkerungsgruppen. Man hat Versuche unternommen, die Tadschiken in Gruppen zu gliedern. Am bekanntesten ist die Gliederung in Ebenen- und Bergtadschiken. Die Bergtadschiken werden als Pamirtadschiken oder besser Pamiri bezeichnet, die im Nordosten des Landes in den Tälern des Pamir leben.

Hazara:

Dieser Volksstamm bewohnt zum großen Teil Zentralafghanistan. Ihre Sprache ist persisch. Der Name Hazara wird vom persischen Zahlwort 1000 abgeleitet; man nimmt an, daß er auf die Tausendschaft der mongolischen Armeeorganisation zurückgeht.

Im Gefolge der verheerenden Kriege, mit denen die Mongolen im 13. und 14. Jahrhundert Afghanistan überzogen, ließen sich Menschen mongolischer Sprache und mongolischen Aussehens in Afghanistan nieder. Es ist die Frage, ob es Angehörige der Kampftruppen, die sich als Besatzungsmacht niederließen, oder freie nomadische Stämme waren. Die historischen Quellen lassen nur Vermutungen zu.

Physisch-anthropologisch gehören Hazara der kurzköpfigen Formengruppe Mittelasiens an. Morphologisch haben sie freilich von allen Bevölkerungsgruppen Afghanistans die auffallendsten mongolischen Züge.

5. Eigene Untersuchungen

a) Das untersuchte Kollektiv

Das von uns untersuchte Kollektiv umfaßte 112 Afghanen: Männer und Frauen ohne nähere verwandtschaftliche Beziehungen. Es handelte sich dabei um afghanische Flüchtlinge, die entweder neu in Deutschland angekommen waren oder die seit 1978 hier lebten.

b) Gewinnung und Aufbewahrung des Serums

Die Blutproben wurden den Probanden an ihrem jeweiligen Aufenthaltsort in der Bundesrepublik aus der Armvene entnommen und kurz danach abzentrifugiert und tiefgefroren. Nach Omuro (1980) tritt bei dieser Vorgehensweise kein Aktivitätsverlust der Serumpa-oxonase auf. Am Tage der Messung wurden die entsprechenden Seren im Kühlschrank aufgetaut.

c) Methodik

Zur Bestimmung der Para-oxonaseaktivität des menschlichen Serums wurde die photometrische Methode nach Krisch angewendet. Bei diesem Verfahren wird das aus Para-oxon abgespaltene p-Nitrophenol als Substrat gemessen.

d) Messung der Para-oxonase-Aktivität

Folgende Reagenzien wurden verwendet:

- 0,1 M Glycin - NaOH Puffer pH 11,2
- E 600 Stammlösung ($1,2 \times 10^{-2}$ M in 0,1 M Trispuffer pH 8,0)
- Trispuffer
- E 600 Gebrauchslösung
- Serumverdünnung

Die Herstellung der Reagenzien:

Lösungen

- 0,1 M Glycin - NaOH - Puffer

5,844 g NaOH und 7,507 g Glycin in etwa 800 ml aqua dest. lösen, mit 0,1 n NaOH auf pH 11,2 einstellen und auf 1 l auffüllen.

- E 600 Stammlösung

0,26 ml E 600 (Paraoxon) in 100 ml Trispuffer (pH 8,0) geben, etwa 5-10 Minuten im Ultraschallbild mischen.

- Trispuffer pH 8

12,114 g Tris (Tris-hydroxymethyl-amino-methan) in etwa 900 ml destiliertes Wasser auflösen und mit 0,1 n HCl auf pH 8,0 einstellen. Dann mit aqua dest. auf 1 l auffüllen.

- E 600 Gebrauchslösung

Die E 600 - Stammlösung wird zum Gebrauch jeweils im Verhältnis 1 : 5 mit dest. Wasser verdünnt.

Serumverdünnung

Das Serum wird im Verhältnis 1 : 5 mit 0,9 % NaCl verdünnt.

Ansatz:

In einem Reagenzglas werden folgende Lösungen, die eine Temperatur von 25 °C aufweisen, pipettiert:

- 1,65 ml Glycin-NaOH-Puffer
- 0,25 ml Serumverdünnung
- 0,5 ml E 600 Gebrauchslösung

Die Reagenzgläser werden im Wasserbad auf 25 °C temperiert. Vor der Messung wird der Ansatz mit einem Reagenzglasrüttler gemischt. Nach dem Durchmischen wird ein Teil der Lösung in eine Kuvette (Schichtdicke 1 cm) hineingegossen.

Messung

Die Extinktion wird bei 405 nm und $t = 25$ °C in Abständen von 30 s und 180 s am Photometer abgelesen. Zur Auswertung wird die Extinktionsdifferenz 180 s min. 30 s verwendet. Vom Messwert wird der gemessene Leerwert abgezogen. Bei der Messung des Leerwerts wird statt Serum 0,9 % NaCl genommen.

e) Berechnung

Zur Umrechnung der Extinktionsdifferenz $\Delta E = E_{180} - E_{30}$ in nMol wird der molare Extinktionskoeffizient von p-Nitrophenol (in Glycin pH 11,2 bei 405 nm $\epsilon = 18,05 \times 10^6 \text{ cm}^2 \text{ Mol}^{-1}$) zugrundegelegt; 10 nMol p-Nitrophenol gelöst in 1 ml hätten demnach bei $d = 1 \text{ cm}$ und $\lambda = 405 \text{ nm}$ eine Extinktion von 0,1805. Unter weiterer Berücksichtigung der Serumverdünnung (Umrechnung auf 1 ml Serum durch Multiplikation mit 20), der Meßzeit (Umrechnung auf 1 min durch Division durch 2,5) und des Ansatzvolumens ($= 2,4$, Multiplikation mit 2,4), errechnet sich die Aktivität nach folgender Formel:

$$\begin{aligned} \text{Aktivität} &= \Delta E \times \frac{2,4 \times 10}{0,1805 \times 2,5} \\ &= \Delta E \times 1063 \text{ (U/l)} \end{aligned}$$

f) Ergebnisse

Die Gesamtaktivität der Serumparaoxonase bei 112 Afghanen ist in der Tabelle 3 aufgeführt.

lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Gesamtakti- vität (U/l Serum)
1	K.J.	26	m	293,4
2	H.M.	26	m	233,0
3	K.F.	27	m	251,3
4	T.J.	25	m	109,9
5	P.L.	18	m	247,7
6	H.M.	29	m	178,0
7	H.G.	17	m	139,8
8	M.F.	31	w	149,4
9	M.J.	40	w	47,3
10	D.S.	29	m	159,7
11	J.Q.	30	m	70,7
12	T.A.	27	m	45,0
13	A.K.	30	m	69,6
14	S.F.	25	m	80,8
15	H.A.	30	m	63,2
16	D.T.	20	m	97,8
17	B.H.	40	m	318,9
18	C.K.	30	m	235,9
19	T.L.	29	m	37,7
20	M.P.	25	m	54,2
21	T.Z.	29	m	59,0
22	L.Q.	26	m	103,1
23	S.F.	29	m	63,0
24	Q.L.	41	m	310,4

lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Gesamtakti- vität (U/l Serum)
25	T.M.	27	m	75,4
26	Z.J.	16	w	142,5
27	A.R.	30	w	66,4
28	H.A.	22	m	45,1
29	W.A.	18	m	196,6
30	A.R.	22	m	233,3
31	Q.T.	33	m	78,3
32	A.H.	27	m	159,2
33	F.J.	41	m	264,6
34	S.R.	38	m	80,8
35	A.T.	20	m	167,4
36	H.G.	31	m	216,9
37	S.T.	27	m	114,7
38	P.A.	16	m	47,2
39	R.S.	19	m	57,4
40	Z.W.	29	m	84,0
41	W.A.	35	m	86,6
42	Z.R.	32	m	61,7
43	P.A.	25	w	202,0
44	F.J.	17	w	67,5
45	S.T.	30	w	111,1
46	M.N.	22	m	86,1
47	R.Q.	21	m	231,1
48	S.F.	30	m	322,6
49	P.A.	29	m	203,6
50	S.F.	45	m	384,8
51	L.M.	31	m	85,1
52	L.T.	27	m	205,7
53	F.M.	21	m	28,5
54	R.P.	22	w	199,3
55	F.L.	26	w	76,0
56	S.M.	38	m	203,5

lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Gesamtakti- vität (U/l Serum)
57	P.M.	19	m	238,1
58	S.A.	21	m	195,5
59	S.W.	27	m	61,1
60	C.W.	24	m	76,0
61	Q.J.	29	m	81,9
62	F.A.	18	m	60,6
63	A.P.	21	m	77,6
64	K.P.	29	m	215,7
65	S.J.	41	m	188,1
66	H.S.	48	m	248,2
67	F.S.	17	m	247,1
68	D.P.	14	m	72,2
69	S.K.	15	m	67,5
70	F.G.	22	m	195,6
71	M.G.	18	m	70,6
72	H.G.	17	w	67,9
73	A.P.	13	w	74,8
74	D.G.	18	m	193,9
75	B.B.	40	m	240,7
76	T.W.	32	w	54,7
77	S.A.	27	m	74,9
78	A.W.	29	m	125,4
79	S.W.	20	m	218,9
80	D.T.	21	m	68,5
81	R.Q.	24	m	35,0
82	L.W.	27	m	48,0
83	R.C.	42	m	108,3
84	W.A.	48	m	89,8
85	H.A.	39	m	179,0
86	D.M.	32	w	175,3
87	M.Z.	17	w	204,4
88	M.G.	13	m	123,0

lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Gesamtakti- vität (U/l Serum)
89	L.M.	14	m	163,1
90	Z.L.	46	w	309,3
91	L.M.	17	m	78,1
92	C.W.	19	m	288,5
93	Z.L.	21	m	244,3
94	F.N.	22	m	155,7
95	Z.L.	26	m	66,4
96	M.N.	41	m	78,2
97	P.L.	38	m	79,3
98	L.M.	39	m	128,6
99	P.Q.	14	m	231,7
100	A.J.	17	m	59,0
101	C.F.	16	m	400,7
102	M.A.	49	m	139,2
103	L.F.	52	m	136,0
104	W.A.	62	m	127,0
105	Z.A.	48	w	199,8
106	L.T.	16	w	202,5
107	Z.W.	17	m	77,0
108	L.M.	59	m	163,7
109	M.M.	66	m	81,3
110	Z.L.	32	m	67,4
111	T.N.	42	m	144,0
112	A.P.	44	m	156,3

Tabelle 3

6. Auswertung der Ergebnisse

a) Darstellung der Gesamtaktivität der menschlichen Serumparaoxonase

Die Gesamtaktivität der Serumparaoxonase bei 112 Afghanen ergab folgende Werte:

Der niedrigste Wert betrug $28,5 \frac{\text{U}}{\text{l}}$, der höchste Wert $400,7 \frac{\text{U}}{\text{l}}$, der Mittelwert $142,54 \frac{\text{U}}{\text{l}}$. Das durchschnittliche Alter der untersuchten 95 Männer und 17 Frauen war 28,34 Jahre (Abb. 9).

Das Diagramm zeigt eine dreigipflige Aktivitätsverteilung. Wie aus der Darstellung zu entnehmen ist, sind die Probanden mit niedriger und mittlerer Serumaktivität in der Mehrzahl.

b) Verteilung der Gesamtaktivität der Serumparaoxonase nach dem Geschlecht (Abb. 10 männl. Probanden Abb. 11 weibliche Probanden)

Die Abbildung 10 stellt die Verteilung der Gesamtaktivität der Serumparaoxonase bei 95 männlichen Probanden, die in keinem Verwandtschaftsverhältnis stehen, dar. Das Alter des jüngsten Probanden betrug 15 Jahre, das des ältesten 66 Jahre. Die Probanden waren durchschnittlich 28,6 Jahre alt. Der niedrigste Wert bei der Aktivität der Serumparaoxonase betrug hier $28,5 \frac{\text{U}}{\text{l}}$, während der höchste Wert $400,70 \frac{\text{U}}{\text{l}}$ ergab. Die durchschnittliche Serumaktivität bei den männlichen Probanden belief sich auf $143,3 \frac{\text{U}}{\text{l}}$. Das Diagramm zeigt wieder eine dreigipflige Aktivitätsverteilung; ebenso überwiegen die Probanden mit niedriger und mittlerer Serumaktivität.

Die Abbildung 11 zeigt die Verteilung der Gesamtaktivität der Serumparaoxonase bei den 17 weiblichen Probanden. Die jüngste Probandin war 13 Jahre alt, die älteste 48 Jahre. Das durchschnittliche Alter betrug hier 26,9 Jahre. Der niedrigste Wert der Serumaktivität war $47,30 \frac{U}{l}$, der höchste $309,30 \frac{U}{l}$ und der Mittelwert $138,2 \frac{U}{l}$.

Wegen der geringen Anzahl der weiblichen Probanden lassen sich keine genauen Aussagen darüber machen, ob eine eingipflige oder bimodale Aktivitätsverteilung vorliegt. Im Allgemeinen läßt sich jedoch die Schlußfolgerung ziehen, daß zwischen der Gesamtaktivität der Serumparaoxonase und dem Geschlecht der Probanden kein Zusammenhang besteht.

c) Überprüfung der Korrelation zwischen der Gesamtaktivität der Serumparaoxonase und dem Alter der Probanden (Abb. 12)

Wie aus dem Diagramm der Abbildung 12 zu ersehen ist, beträgt der Korrelationskoeffizient zwischen der Gesamtaktivität des Serums und dem Alter der Probanden $r = + 0,00995$. Dies bedeutet, daß eine Abhängigkeit der Paraoxonaseaktivität vom Alter der Probanden ausgeschlossen werden muß.

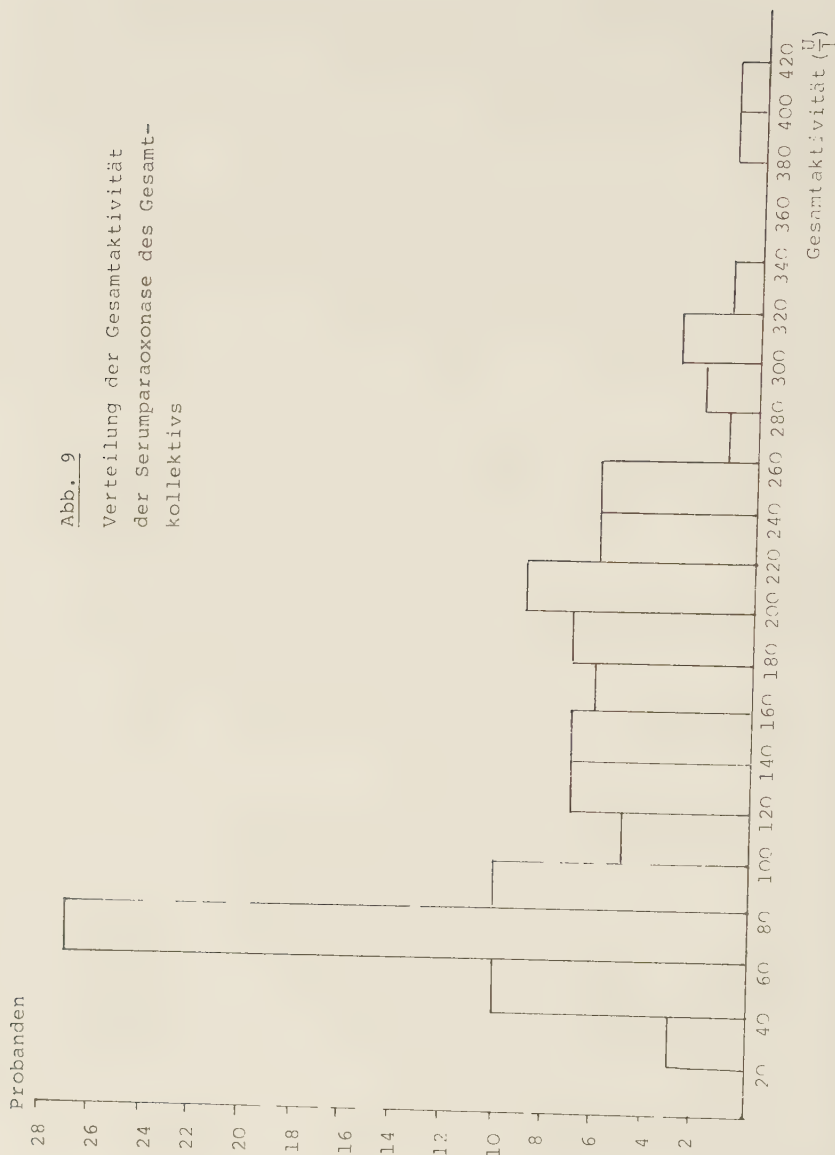
d) Überprüfung der Korrelation zwischen der Gesamtaktivität der Serumparaoxonase und dem Alter der männlichen und der weiblichen Probanden

Der Korrelationskoeffizient zwischen der Gesamtaktivität und dem Alter der männlichen Probanden beträgt $r = + 0,0746$ (Abb. 13). Eine Abhängigkeit zwischen dem Alter der männlichen Probanden und der Gesamtaktivität ist demnach zu verneinen.

Bei den weiblichen Probanden ist der Korrelationskoeffizient zwischen Alter und Gesamtaktivität ebenfalls so geringfügig - $r = + 0,02648$ -, daß auch hier keine Abhängigkeit besteht.

Abb. 9

Verteilung der Gesamtaktivität
der Serumparaoxonase des Gesamt-
kollektivs



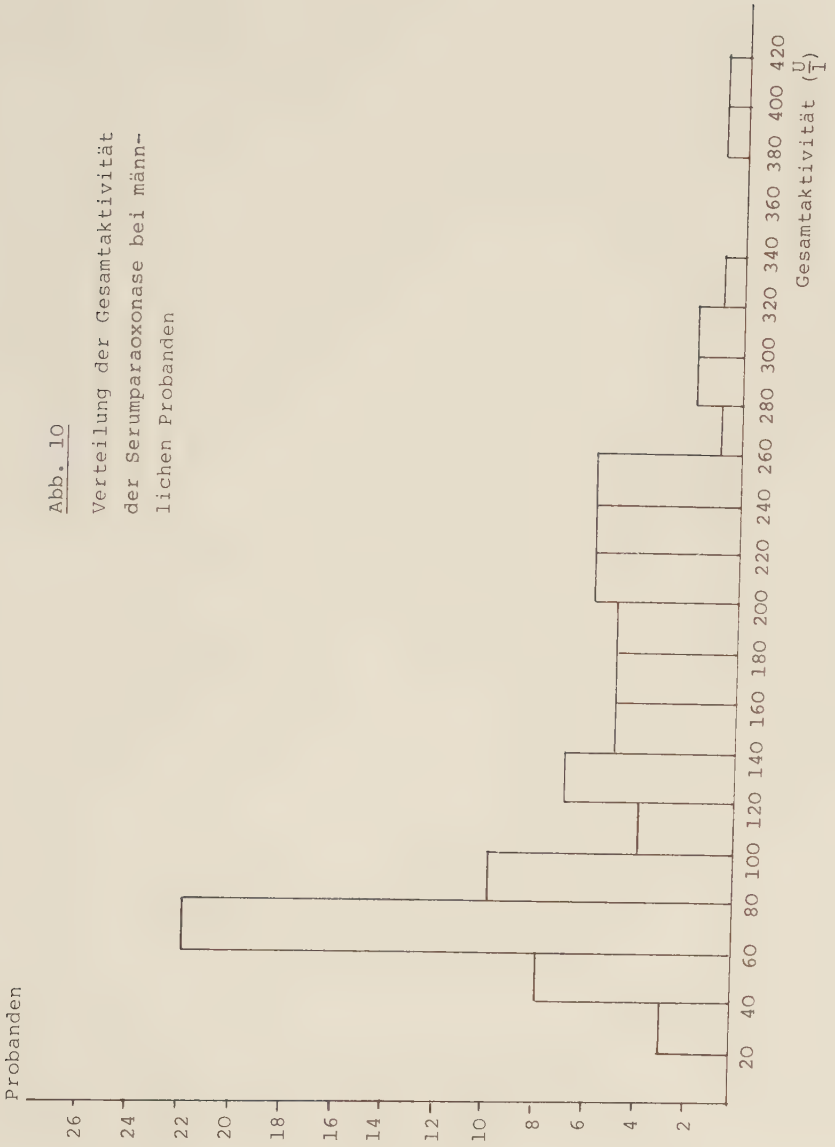
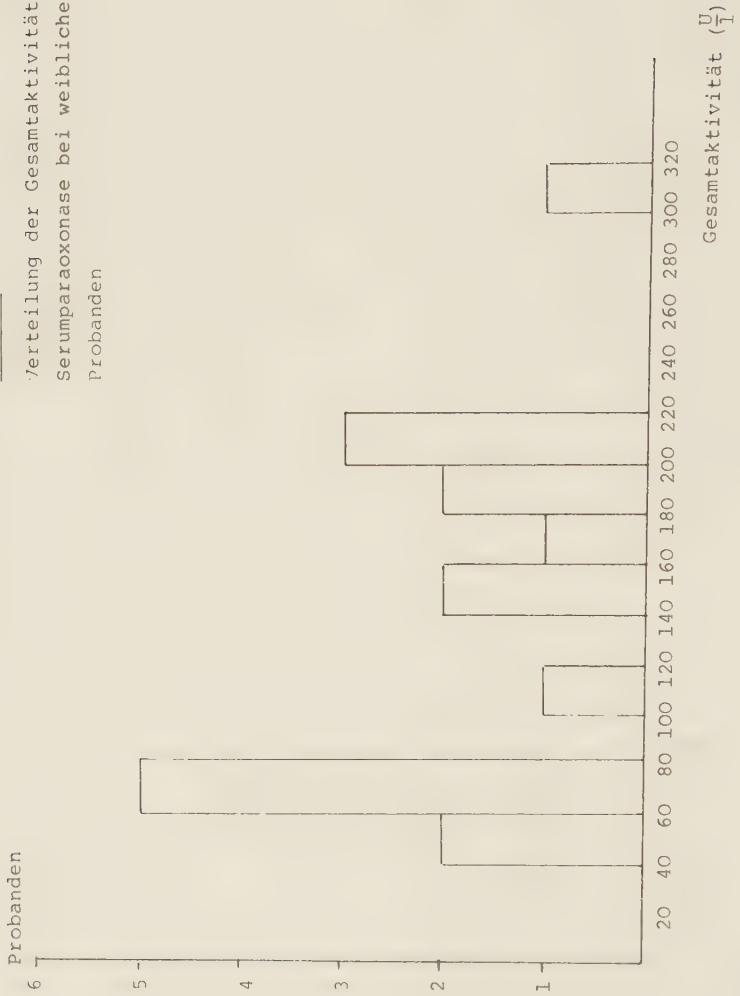


Abb. 11
Verteilung der Gesamtaktivität der
Serumparaaxonase bei weiblichen
Probanden



Alter der Probanden

70

49,5

33

16,5

Abb. 12

Diagramm zur Überprüfung der Korrelation
zwischen dem Alter der Probanden und der
Gesamtaktivität

50

100

150

200

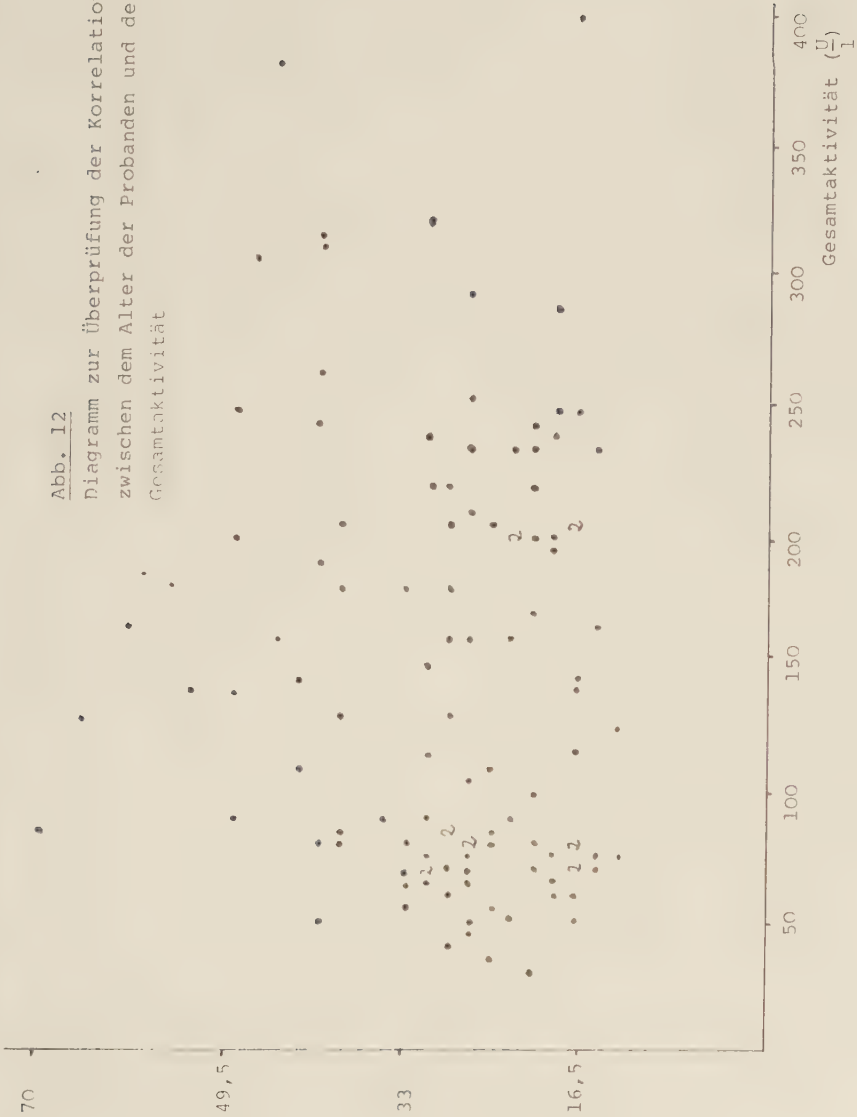
250

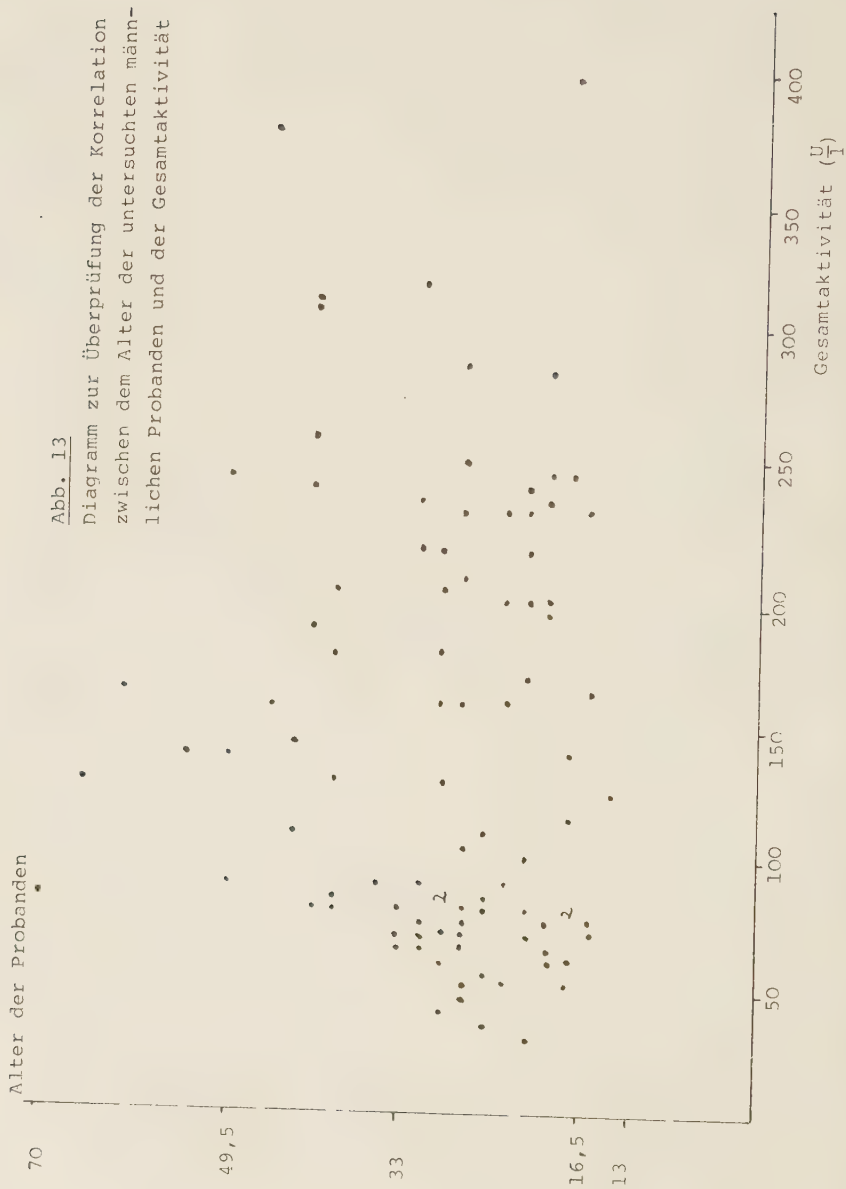
300

350

400

Gesamtaktivität ($\frac{U}{l}$)

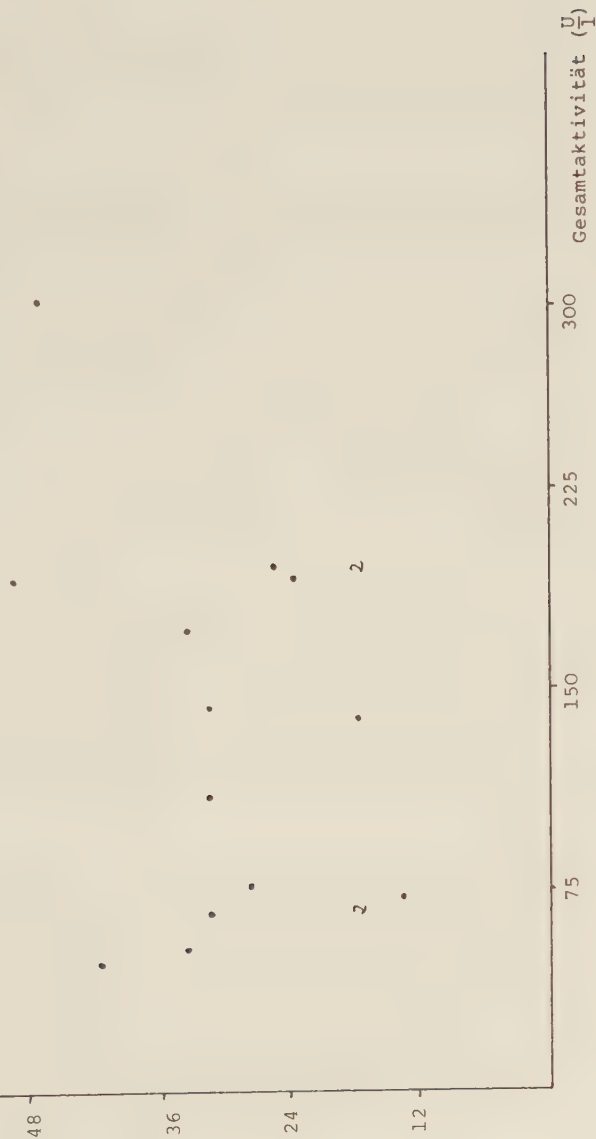




Alter der Probanden

Abb. 14

Diagramm zur Überprüfung der Korrelation zwischen dem Alter der untersuchten weiblichen Probanden und der Gesamtaktivität



7. Ergebnisdiskussion

Die Probanden für unsere Untersuchung stammen überwiegend aus dem Volksstamm der Tadschiken, nur 2 vom Volksstamm der Hazara.

Das Histogramm der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Seren von 112 Personen zeigt eine Verteilung, die am nächsten mit dem Verteilungsbild vergleichbar ist, das Zech und Zürcher (1974) und Geldmacher -v. Mallinckrodt bei westdeutschen Probanden beschrieben. Legt man die Gruppengrenzen, die Th. Diepgen, Inaugural-Dissertation 1983, Erlangen für 1636 Europäern fand, an unsere Untersuchungen an, so ergibt sich für Afghanen folgende Verteilung:

niedrige Aktivität	$(0 - 100 \frac{U}{I})$	44,6 %
mittlere Aktivität	$(100 - 300 \frac{U}{I})$	50,0 %
hohe Aktivität	$(\text{mehr als } 300 \frac{U}{I})$	5,4 %

Die Probanden mit niedriger und mittlerer Aktivität sind also in der Mehrzahl. Die zwei Probanden mit den Aktivitäten zwischen 380 und $420 \frac{U}{I}$ stammen aus der Volksgruppe der Hazara. Physisch-anthropologisch gehören die Hazara der kurzköpfigen Formgruppe Mittelasiens an, mit mongolischen Gesichtszügen, wie im Punkt 4 b beschrieben, während die Tadschiken den europiden Volksgruppen zugeordnet werden.

Der Korrelationskoeffizient zwischen der Gesamtaktivität und dem Alter der weiblichen Probanden betrug $r = +0,02648$. (Siehe Scatter-Diagramm, Abb. 14). Somit ist eine Korrelation zwischen der Gesamtaktivität und dem Alter der weiblichen Probanden nicht vorhanden. Zusätzlich wäre auch hier ein größeres Kollektiv nötig, um eine verbindliche Aussage machen zu können.

Der Korrelationskoeffizient zwischen der Gesamaktivität und dem Alter der männlichen Probanden betrug $r = +0,0746$. (Siehe Scatter-Diagramm, Abb. 13). Dies bedeutet, daß auch bei genügender Probandenzahl keine Abhängigkeit der Paraoxonaseaktivität vom Alter der Personen festgestellt werden konnte.

Der Korrelationskoeffizient zwischen der Gesamtaktivität des Serums und dem Alter des Gesamtkollektivs betrug $r = +0,00995$. (Siehe Scatter-Diagramm, Abb. 12)

c. Zusammenfassung

Schon Krich (1960) vermutete, daß der Polymorphismus der menschlichen Serumparaoxonase genetisch bedingt sein könnte. Geldmacher-v. Mallinckrodt und Mitarbeiter (1973) bestätigten dies und stellten außerdem ein einfaches 2-Allele-Modell fest. Bei der schon erwähnten Untersuchung ergab sich eine dreigipflige Aktivitätsverteilung im Verhältnis von niedriger, mittlerer und hoher Aktivität wie 57,9 : 36,1 : 6.

Wir haben die Aktivität der Serum-Paraoxonase bei 112 Probanden aus Afghanistan untersucht, unsere Untersuchung hat die These eines Polymorphismus der menschlichen Serumparaoxonase auch für dieses europide Kollektiv bestätigt. Es müssen noch weitere Untersuchungen mit größeren Kollektiven aus anderen afghanischen Stämmen erfolgen, um die Frage der Zuordnung der Verteilung der Paraoxonaseaktivität bei den Volksgruppen mongolischer Abstammung zu klären.

Die Verteilung der Gesamtaktivität der Serumparaoxonase bei den weiblichen Probanden führt zu keiner eindeutigen Aussage über eine eingipflige oder bimodale Verteilung, da die Anzahl der Probanden (17) zu gering war. Dies läßt auch keine Aussage über einen etwaigen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Verteilung der Paraoxonaseaktivität zu. Aussagen hierüber sind nur bei größeren Kollektiven möglich. Auch bei Afghanen konnte keine Abhängigkeit der Paraoxonaseaktivität vom Alter der weiblichen und männlichen Personen festgestellt werden.

Insgesamt kommen wir also zu einer Aussage, die die früheren Untersuchungen von Playfer et al. (1976) und Geldmacher-v. Mallinckrodt et al. (1979) bestätigt.

Danksagung

Zum Schluß meiner Arbeit erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. H.-B. Wuermeling, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen - Nürnberg, für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und für die Übernahme des Koreferates zu danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. Dr. M. Geldmacher -v. Mallinckrodt für die Überlassung dieses Themas, für ihre Anregungen und Ratschläge und ihre große Hilfsbereitschaft bei der Durchführung und Auswertung der Arbeit sowie für die Übernahme des Referates.

Frau Stiegler und allen anderen Mitarbeitern des Instituts danke ich für die freundliche Hilfsbereitschaft bei den Laboruntersuchungen.

Herrn Dr. Duhme und sein Mitarbeiter Herr Diepgen vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg waren mir bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse sehr behilflich. Ich möchte ihnen dafür herzlich danken.

Literaturverzeichnis

ALDRIGE, W.N.:

Serumesterases: 1. Two types of esterases (A und B) hydrolysing p-nitrophenyl-acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination.

Biochem. J. 53, 110 - 113 (1953)

ALDRIGE, W.N.:

Serumesterases: 2. An enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera.

Biochem. J. 53, 117 - 124 (1953)

AMMON, R.:

Die fermentative Spaltung des Acetylcholins.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 233, 486 (1934)

BAKER, J.R.:

Die Rassen der Menschheit.

Deutsche Verlags-Anstalt, Stuttgart, 1976

BERNHARD, W.; KANDLER, A.:

Bevölkerungsbiologie - Biology of human populations.

G. Fischer, Stuttgart, 1974

BERNHARD, W.:

Multivariate statistische Untersuchung zur ethnischen Anthropologie von Afghanistan (1971).

DIEPGEN, Th.:

Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen Serum-Paraoxonase bei verschiedenen ethnischen Gruppen.

Dissertation, Erlangen, 1983

DUMBACH, J.:

Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen
Serumparaoxonase (EC 3.1.1.2.).

Dissertation, Erlangen, 1976

ERDÖS, E.C.; BOGGS, L.E.:

Hydrolysis of paroxon in mammalian blood.

Nature 190, 716 - 717 (1961)

EHRHARDT, G.; RUSCHIG, H.:

Arzneimittel: Entwicklung, Wirkung, Darstellung.

Band 3: Therapeutika mit Wirkung auf den Respirations-
und Verdauungstrakt; Hormone.

Verlag Chemie, Weinheim / Bergstraße 1972

EICKSTEDT, E.v.:

Rassenkunde der Menschheit.

F. Enke, Stuttgart, 1934

EICKSTEDT, E.v.:

Rassenkunde und Rassengeschichte der Menschheit.

F. Enke, Stuttgart, 1937

EICKSTEDT, E.v.:

Türken, Kurden und Iraner seit dem Altertum.

G. Fischer, Stuttgart, 1961

FACHLEXIKON: ABC - CHEMIE

2 Bände; 2.A.

H. Deutsch, Frankfurt/Main, 1979

FISCHER, E.:

Rasse und Rassenentstehung beim Menschen.

Ullstein, Berlin, 1927

FORTH, W.; HENSCHLER, D.; RUMMEL, W.:

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
2.A.

Wissenschaftsverlag: Bibliographisches Institut,
Mannheim, Wien, Zürich, 1977

GELDMACHER -v. MALLINCKRODT, M.; BAUMGARTNER, W.;

PETENYI, M.; BURGIS, H.; LINDORF, H.H.; METZNER, H.:

Korrelation zwischen der unterschiedlichen Vergiftbarkeit
der Serum-Cholinesterase durch E 600 und der Aktivität
des E 600-spaltenden-Enzym-Systems in menschlichen
Serum.

Hoppe-Seylers z. physiol. Chem. 353, 217 - 220 (1972)

GELDMACHER -v. MALLINCKRODT, M.; LINDORF, H.H.;

PETENYI, M.; FLÜGEL, M.; FISCHER, T.; HILLER, T.:

Genetisch determinierter Polymorphismus der menschlichen
Serum-Paraoxonase (EC 3.1.1.2.).

Humangenetik 17, 331 - 335 (1973)

GELDMACHER -v. MALLINCKRODT, M.; PETENYI, M.; FLÜGEL, M.;

BURGIS, H.J.; DIETZEL, B.; NIRSCHL, H.; REINER, O.:

Zur Spezifität der menschlichen Serum-Paraoxonase.

Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 354, 337 - 340 (1973)

GELDMACHER -v. MALLINCKRODT, M.:

Polymorphism of human serum-paraoxonase. Human genetic
variation in response to medical and environmental agents.
Pharmacogenetics and ecogenetics.

Human Genetics, Suppl. 1, 65 - 68 (1978)

GELDMACHER -v. MALLINCKRODT, M.; FLÜGEL, M.:

Zur Kinetik der Paraoxon spaltenden Enzyme im menschlichen
Serum (EC 3.1.1.2.).

Klin. Wochenschrift 56, 911 - 916 (1978)

GELDMACHER -v. MALLINCKRODT, M.; HOMMEL, G.; DUMBACH, J.:
On the genetics of human serum-paroxonase (EC 3.1.1.2.).
Human Genetics 50, 313 - 326 (1979)

GLOWATZKI, G.:

Die Rassen der Menschheit.

Kosmos-Bibliothek, Stuttgart, 1976

HEBERER, G.; KURTH, G.; SCHWIDETZKI-KOESING, J. (Hrsg.):
Anthropologie.

Fischer-Taschenbuch-Verlag, Frankfurt/Main, 1959

HECHTEL, R.:

Die Hemmung der menschlichen Serum-Paraoxonase durch EDTA.
Dissertation, Erlangen, 1980

KOLLEGIUM BIOMATHEMATIK (Hrsg.):

Biomathematik für Mediziner; 2.A.

Heidelberger Taschenbücher, Springer Verlag, Berlin,
Heidelberg, New York, 1976

KRAUSS, W.:

Afghanistan - Natur, Geschichte und Kultur.

Horst Erdmann Verlag

Tübingen und Basel 1972

KRISCH, K.:

Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenyl-phosphat
durch menschliches Serum.

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 6, 41 - 47 (1968)

KUSCHINSKI, G.; LÜLLMANN, H.:

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; 8.A.

Thieme, Stuttgart, 1978

LENZ, W.:

Medizinische Genetik; 4.A.

Thieme, Stuttgart, 1979

LUNDMAN, B.:

Geographische Anthropologie.

G. Fischer, Stuttgart, 1967

MAIN, A.R.:

The purification of the enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (paroxon) in sheep serum.

Canadian J. Biochem. 74, 10 - 20 (1960)

MEAD, M. (Hrsg.):

Science and the concept of race.

Columbia-University-Press, New York, London, 1968

MONTAGUE:

The fallacy of race.

New York: Columbia Univ., 1947

PLAYFER, J.R.; ECE, L.C.; BULLEN, M.E.; EVANS, A.P.:

Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paroxonase activity.

J. Medical Genetics 13, 337 - 342 (1976)

SCHWIDETZKI, I. (Hrsg.):

Die neue Rassenkunde.

G. Fischer, Stuttgart, 1962

SCHWIDETZKI, I.:

Das Menschenbild der Biologie; 2.A.

G. Fischer, Stuttgart, 1971

SCHWIDETZKI, I.:

Grundlagen der Rassensystematik.

Bibliographisches Institut - Wissenschaftsverlag,
Mannheim, Wien, Zürich, 1974

SIEGENTHALER, W. (Hrsg.):

Klinische Pathophysiologie; 4.A.

Thieme, Stuttgart, 1979

WEINERT, H.:

Die Rassen der Menschheit.

Teubner, Berlin, 1935

WEINERT, H.:

Die Entstehung der Menschenrassen.

F. Enke, Stuttgart, 1938

WEINERT, H:

Stammesentwicklung der Menschheit.

Vieweg und Sohn, Braunschweig, 1951

WIRTH, W.; HECHT, G.; GLOXHUBER, C.:

Toxikologie - Fibel; 2.A.

Thieme, Stuttgart, 1971

ZECH, R.; ZÜRCHER, K.:

Organophosphate splitting serum-enzymes in different
mammals.

Comp. Biochem. Physiol. (B) 48, 427 - 433 (1974)

Lebenslauf

Geboren: 01. August 1950 in Kabul/Afghanistan

Eltern : M. Aman, Kaufmann
S. Aman, Hausfrau

Schule : 1958 bis 1970 Nedjat-Oberrealschule Kabul
Reifeprüfung

Studium: 1970 bis 1972 Chemie-Mathematik
Universität Kabul

1972 bis 1977 Studium der Allg.-Elektrotech-
nik, München

WS 1977 bis SS 1984 Studium der Humanmedizin
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen
Staatsexamen: 12. April 1984

